

EFICIENȚA BROMURII DE OTILONIU (SPASMOMEN) ÎN PREGĂTIREA PACIENTILOR PENTRU ENDOSCOPIA DIGESTIVĂ

Claudia Soare*, Mariana Jinga*, Eugeniu Bobulescu*

REZUMAT

Lucrarea își propune să studieze eficacitatea bromurii de otiloniu (BO), Spasmomen – Berlin Chemie, în pregătirea pacientului pentru endoscopia digestivă. Am urmărit efectul BO asupra durerii acuzate de pacient în timpul manevrării endoscopului, a disconfortului determinat de distensia lumenului prin insuflație, precum și asupra confortului endoscopistului. Pentru obiectivarea efectului am utilizat un scor de la 1 la 5. S-a observat o ameliorare semnificativă a condițiilor în care s-au efectuat examinările endoscopice, după pregătirea BO, atât pentru pacient cât și pentru cel ce efectuează manevra.

Cuvinte cheie: endoscopie digestivă, bromură de otiloniu.

ABSTRACT

Efficacy of otilonium bromide (spasmomen) to prepare the patients for digestive endoscopy

The present paper's aim is to study the efficacy of otilonium bromide used to prepare patients for digestive endoscopy. We followed up the drug's effect on the pain accused by the patients during the handling of the endoscope as well as on the discomfort caused by the lumen's distension after insufflation and on the endoscopist's comfort. To prove the effect we used a score scaled one to five. There was a significant improvement of the conditions under which the endoscopy was performed, observed both in the patient and in the investigator.

Key words: gastrointestinal endoscopy, otilonium bromide

Introducere

Examenul endoscopic, foarte util în gastroenterologie, este greu tolerat de către pacienți. Pregătirea, analgezia și sedarea pacientului, se fac diferit în centrele de endoscopie digestivă din lume, în funcție de experiența echipei, legislație, vârsta pacientului și patologia asociată (1). Anestezia pentru endoscopie variază de la simpla aplicare de lidocaină la nivelul faringelui (preferabil spray), până la anestezia generală. Rolul sedării¹ în endoscopia digestivă nu este încă pe deplin stabilit (2, 3).

Există un consens general, în întreaga lume, că procedeele dureroase și neplăcute, cum ar fi dilatația esofagiană, aplicarea de stent-uri esofagiene, gastrostomia percutană se vor face sub sedare și analgezie. Folosirea sedării în endoscopia digestivă superioară diagnostică, rectosigmoidoscopia flexibilă și colonoscopia variază foarte mult de la țară la țară. În Marea Britanie și în Statele Unite ale Americii majoritatea colonoscoپیilor se fac la pacientul sedat prin administrare intravenoasă de benzodiazepine în combinație cu un opioid. În Franța peste 80% din colonoscoپیi se fac sub anestezie generală, în timp ce în Germania și în Finlanda majoritatea examinărilor se fac fără orice formă de sedare.

Se pot folosi:

- Benzodiazepinele (diazepam, midazolam);
- Propofol (2,6 diizopropilfenol);

¹ Sedarea conștiinței este definită ca utilizarea tehnicilor sedative pentru a induce pacientului starea fizică ce îi va permite să tolereze procedeele neplăcute, cu menținerea unei funcții cardiopulmonare adecvate și a abilității de a răspunde la comenzile verbale și/sau la stimularea tactilă; dacă pacientul devine nonresponsiv și se pierde contactul verbal, prin definiție este vorba de o anestezie generală (2,3).

- Butirofenone (droperidol);
- Opiaceele (morfină, petidină, pentazocin, etc.);
- Anticolinergicele (atropină, scobutil, buscopan, etc.);
- Glucagon;
- Naloxona (în timpul sedării cu petidină în combinație cu alte droguri, hipotensiunea secundară vasodilatației și depresiei miocardice poate împiedica o bună vizualizare a angiodisplaziilor, cauză frecventă de hemoragie digestivă inferioară mai ales la vârstnici; efectul este reversibil în două minute de la administrarea naloxonei) (1).

Premedicația în endoscopia digestivă are drept scop:

- diminuarea durerii și creșterea toleranței la durere;
- scăderea reflexului de vomă;
- diminuarea secrețiilor salivare, gastrice, biliare.

Acest studiu are ca scop determinarea efectului bromurii de otiloniu (BO), Spasmomen – Berlin Chemie, în pregătirea pacienților pentru endoscopia digestivă.

Bromura de otiloniu este un agent spasmolitic descoperit de Menarini (Laboratoarele chimice farmaceutice – Florența, Italia). Din punct de vedere al structurii chimice este un compus cuaternar de amoniu cu un lanț alifatic lung (**figura nr. 1**). Sarcina pozitivă a ionului de amoniu este responsabilă de capacitatea scăzută a compusului de a traversa membranele biologice. Lanțul alifatic lung favorizează legarea bromurii de otiloniu de membrana celulară a țesuturilor țintă și efectul farmacologic de lungă durată.

Efectul spasmolitic se exercită în special pe musculatura netedă intestinală, unde este mult mai intens decât la nivelul sistemului vascular (4, 5, 9). Studiile farmacocinetice au arătat că absorbția bromurii de otiloniu e neglijabilă (<5% din doza administrată oral sau în clismă), explicându-se astfel incidența mică a efectelor adverse sistemice (4, 5, 6). Bromura de otiloniu, deși nu se absoarbe, pătrunde în perețele intestinal

* Secția Medicală II – Gastroenterologie, Spitalul Clinic Militar Central, București.

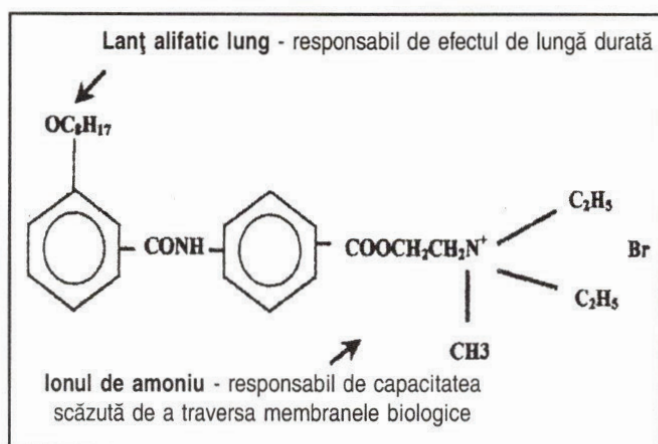


Fig. 1 - Structura chimică a otiloniu bromid

și se concentrează în partea internă a stratului circular al musculaturii netede intestinale. La acest nivel interferează cu mobilizarea ionilor de calciu, atât intra cât și extracelular, medicamentul putând fi clasificat ca un antagonist tipic al ionilor de calciu (7). Mecanismul cel mai probabil de acțiune la nivel celular se pare că este scăderea sensibilității proteinelor contractile la ionii de calciu (Casteels și colaboratorii). Gandia și colab. au arătat experimental că BO inhibă intrarea calciului în celulele cromafine blocând canalele de calciu voltaj dependente. Aceasta va determina o limitare în creșterea calciului citosolic la nivelul situs-urilor secretorii și inhibiția eliberării de catecolamine ca răspuns la stimularea celulelor cromafine (8, 9). Evanghelistă și colab. demonstrează experimental că acțiunea spasmolitică exercitată de BO pe musculatura netedă intestinală se explică, la nivel molecular, printr-o combinație de efect antimuscarinic și de blocant al canalelor de calciu (10). Santicoli demonstrează și un efect antagonist de receptori tachykininici NK2 (11).

BO, ca agent spasmolitic, are afinitate mai mare pentru receptorii de la nivelul musculaturii netede a intestinului distal decât a celui proximal (12).

Material și metodă

Studiul a fost simplu orb, prospectiv, randomizat și s-a efectuat în Laboratorul de Endoscopie Digestivă al Secției Medicale II – Gastroenterologie, Spitalul Clinic Militar Central, București, în perioada 01.07.1999 – 01.03.2000.

Studiul a cuprins 268 de pacienți, 102 femei și 166 bărbați, cu vârste între 14 și 81 de ani (vârsta medie: 47,5 ani). 178 de pacienți au efectuat endoscopie digestivă superioară (EDS) și 90 endoscopie digestivă inferioară (EDI). Dintre cei care au efectuat EDS, 85 au primit Spasmomen (Lotul 1), iar 83 nu au primit, constituind lotul martor pentru lotul 1 (Lotul 1M). Alți 90 de pacienți au necesitat endoscopie digestivă inferioară (EDI): 45 dintre ei au primit Spasmomen în timpul pregătirii pentru EDI (Lotul 2), iar 45 nu au primit, constituind lotul martor pentru Lotul 2 (Lotul 2M).

Criterii de includere în lot:

1. Pacienți cu indicație de endoscopie digestivă superioară (pentru loturile 1 și 1M) și respectiv inferioară (loturile 2 și 2M);
2. Consimțământul informat al pacienților de a participa la studiu;

Criterii de excludere:

1. Pacienți cu contraindicații generale și specifice de a efectua endoscopie digestivă;
2. Pacienți cu indicație de endoscopie de urgență, pentru care nu am dispus de timpul necesar pregătirii cu Spasmomen.

Pentru EDS pacienții s-au aflat în stare de post de 12 ore. Pentru EDI pregătirea colonului s-a făcut prin administrare de soluții osmotice active (Fortrans).

Pacienții au primit comprimate de Spasmomen - Berlin Chemie (40 mg de bromură de otiloniu pe comprimat) în felul următor:

- Lotul 1: pacienții au primit câte un comprimat de Spasmomen cu 3 ore înainte de efectuarea EDS;
- Lotul 2: s-a administrat câte un comprimat de Spasmomen cu 12 și respectiv cu 3 ore înainte de efectuarea EDI.

Examinarea s-a făcut cu videoendoscoape Pentax: EG-3400 pentru EDS și EC-3840L pentru EDI.

Am urmărit comparativ, în loturile cu și fără Spasmomen, disconfortul și durerea acuzate de pacient și confortul endoscopistului. Astfel am urmărit pentru EDI: dificultatea de a insera endoscopul, gradul de spasm al colonului atât la inserție cât și la retragere, timpul necesar pentru a ajunge la cec precum și durata totală a procedurii. Pentru EDS s-au avut în vedere ușurința cu care s-a depășit pilorul, gradul de spasticitate al acestuia precum și frecvența și intensitatea undelor peristaltice, care pot împiedica o bună vizualizare a leziunilor și întârzie progresia endoscopului (13, 14, 15). Am apreciat durerea acuzată de pacient în timpul manevrării endoscopului, precum și disconfortul determinat de distensia lumenului prin insuflație. Pentru obiectivarea efectului am considerat că utilizarea unui scor de la 1 la 5 este mult mai corect decât o estimare generală, chiar dacă perceperea durerii e variabilă de la un individ la altul și aceasta poate împiedica o măsurare obiectivă. S-au acordat două note de la 1 la 5: una pentru pacient și alta pentru endoscopist. Valorile maxime ("5") s-au acordat când manevra s-a efectuat ușor, în timp scurt, fără ca pacientul să auză durere, cu progresie facilă a endoscopului, cu maxim de confort pentru pacient și pentru endoscopist. Nota "1" s-a acordat pacientului care a acuzat dureri mari în timpul efectuării endoscopiei, a prezentat o peristaltică intensă, ceea ce a dus la prelungirea manevrei și la scăderea confortului.

Analiza statistică s-a făcut cu testul Student par (testul t). Am considerat semnificative valori ale lui $p < 0.05$.

Rezultate și discuții

În loturile luate în studiu s-a observat o ameliorare semnificativă a condițiilor în care s-au efectuat examinările endoscopice după pregătirea cu bromură de otiloniu (Spasmomen), atât pentru pacient cât și pentru cel ce efectuează manevra. **Tabelul nr. I** reprezintă o sinteză a rezultatelor obținute: sunt redată mediile notelor acordate atât de către pacient cât și de către endoscopist, în loturile cu și fără pregătire cu Spasmomen, precum și valorile "p"

Graficul din **figura 2a** arată îmbunătățirea confortului pacientului în timpul endoscopiei digestive superioare după pregătirea cu bromură de otiloniu (Spasmomen), 40 mg, cu 3 ore înainte de efectuarea investigației. Durerea sau disconfortul resimțite de pacient în timpul manevrei au diminuat semnificativ ($p = 0.00020$).

Tabelul nr. I Mediile notelor acordate în loturile studiate și valoarea p

Investigația	EDS			EDI		
	Lotul 1M	Lotul 1	Valoarea p	Lotul 2M	Lotul 2	Valoarea p
Media notei pacientului	3.867 ±1.112	4.364 ±0.961	p=0.00020	3.860 ±0.894	4.533 ±0.756	0.000127
Media notei endoscopist	3.7951 ±1.079	4.341 ±0.907	p=0.00147	3.977 ±0.722	4.377 ±0.886	0.01065
Media ambelor note	3.831 ±1.039	4.352 ±0.932	p=0.0000019	3.922 ±0.810	4.455 ±0.823	p=0.0000101

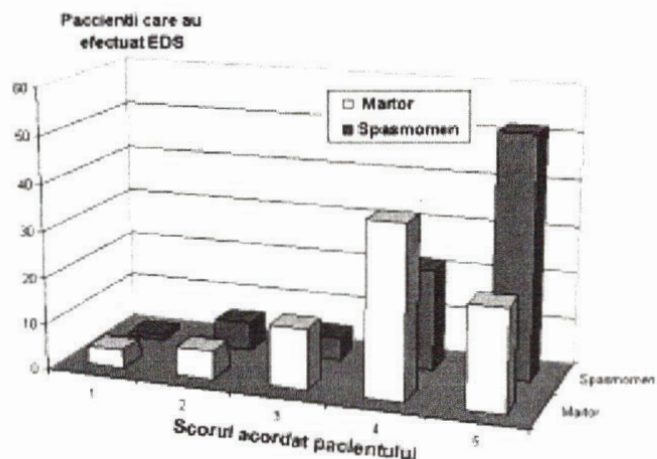


Fig. 2a: Evoluția scorului acordat pacientului după pregătirea cu spasmomen față de martor (EDS)

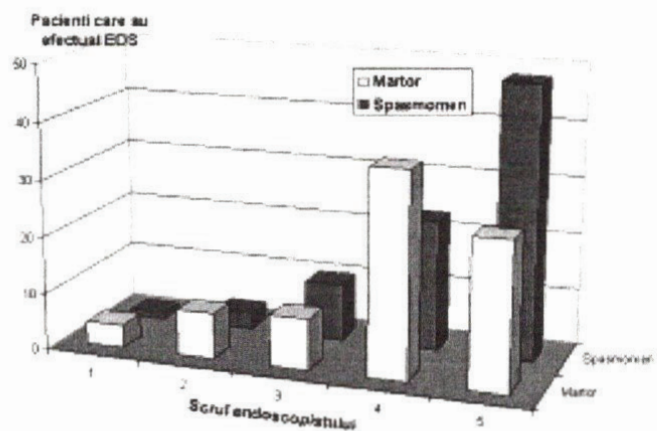


Fig. 2b: Evoluția scorului acordat de endoscopist după pregătirea cu spasmomen față de martor (EDS)

Figura 2b reprezintă îmbunătățirea notei acordate de către endoscopist în timpul endoscopiei digestive superioare după pregătirea cu bromură de otiloniu (lotul 1), față de martor (lotul 1M). În acordarea notei endoscopistului am considerat că manevra s-a efectuat ușor când corpul gastric și antrul nu au avut unde peristaltice care ar fi împiedicat o bună vizualizare a eventualelor leziuni și pilorul nu a fost spastic, permițând endoscopistului să avanseze în duoden cu insuflație minimă (9). Se remarcă un efect semnificativ al BO de ameliorare a calității investigației și din punctul de vedere al celui care efectuează manevra ($p = 0.00147$).

Același efect net favorabil al bromurii de otiloniu se observă și în pregătirea pentru endoscopia digestivă inferioară. Figura 3a arată ameliorarea semnificativă a

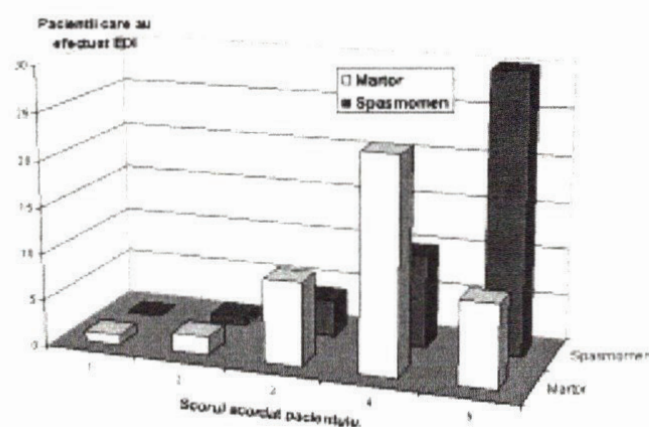


Fig. 3a: Evoluția scorului acordat pacientului după pregătirea cu spasmomen față de martor (EDI)

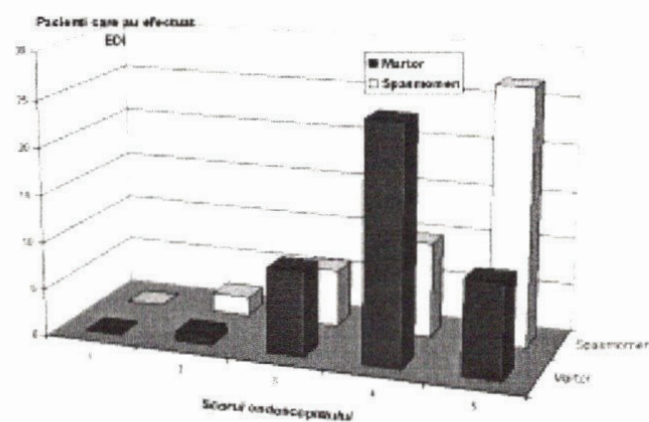


Fig. 3b: Evoluția scorului acordat de endoscopist după pregătirea cu spasmomen față de martor (EDI)

scorului acordat de pacient, după pregătirea cu bromură de otiloniu administrat în două prize de câte 40 mg, cu 12 și respectiv 3 ore înainte de investigație (lotul 2), față de martor (lotul 2M) ($p = 0.00012$). Figura 3b arată un efect asemănător de îmbunătățire a scorului acordat de către endoscopist ($p = 0.01065$) după pregătirea cu BO, la aceleași loturi de pacienți.

S-a remarcat o corelație între scorul pacienților și scorul endoscopistului, deoarece durerea acuzată de pacient a existat de multe ori concomitent cu un confort scăzut al endoscopistului și invers. Comparând în ansamblu efectul bromurii de otiloniu în pregătirea pentru endoscopia digestivă, atât din punctul de vedere al pacientului cât și al endoscopistului, se observă o ameliorare semnificativă a

scorurilor obținute ($p = 0.0000019211$ pentru EDS și $p = 0.00001012$ pentru EDI).

Nu au apărut reacții adverse în urma administrării bromurii de otiloniu în loturile studiate.

Medicamentele administrate uzual ca premedicație în endoscopia digestivă, atât superioară cât și inferioară și anume diazepam 5-10 mg., sau midazolam 5 mg. și scobutil 20 mg. intravenos, au avantajul rapidității instalării acțiunii și al scăderii secrețiilor tubului digestiv. Acestea au însă dezavantaje ce țin de efectele adverse ale anticolinergicilor (tahicardie, uscăciune a gurii, dificultate la vederea de aproape, fotofobie, retenție de urină), sau ale benzodiazepinelor (dintre care cel mai important este depresia respiratorie până la stop respirator). Acestea au efect slab sau nul la nivelul sfincterelor sau pot interfera cu alte medicamente: antidepresive triciclice, amantadină, chinidină etc. Bromura de otiloniu are avantajul lipsei reacțiilor adverse anticolinergice, ceea ce o face utilă la bolnavii cu tahicardie supraventriculară, cardiopatie ischemică, glaucom și tulburări de micțiune (16). Riscul apariției reacțiilor adverse este cu atât mai mic când pregătirea se face cu bromură de otiloniu cu administrare orală, știind că absorbția în circulația sistemică este minimă (6).

Eficiența comprimatelor de bromură de otiloniu (BO) în pregătirea pacientului pentru EDS și EDI este subliniată în studiile clinice citate de Casini:

- Perez Piqueras (1987) a pregătit pacienții pentru colonoscopie în felul următor: un lot cu dietă săracă în reziduuri + clismă; al doilea cu dietă + clismă + laxativ și al treilea: dietă + clismă + laxativ + BO (administrat câte 40 mg cu 24, 16 și 8 ore înainte de colonoscopie). 25% din pacienții primului grup au fost insuficient pregătiți, cu prelungire semnificativă a timpului de explorare; în al doilea grup pacienții au fost mai bine pregătiți, dar 20% au prezentat diaree cu creșterea peristaltismului și durere abdominală; al treilea grup, datorită BO-ului, efectele secundare ale laxativelor au dispărut aproape complet, permițând o bună relaxare a colonului și o progresie rapidă a endoscopului cu un minimum de disconfort pentru pacient.
- Bordas și Mondelo (1984), într-un studiu dublu orb controlat placebo pe 220 de pacienți, au administrat BO câte 80 mg, în două prize, cu 14 și respectiv 2 ore înainte de colonoscopie; au arătat eficiența preparatului pentru înlăturarea spasmului, îmbunătățind toleranța pacientului, confortul endoscopistului și scurtând durata manevrei.
- Capurso (1981) într-un lot de 157 pacienți a administrat 40 mg BO cu o oră înainte de EDS și l-a comparat cu un alt lot de 144 pacienți care au primit atropină. A urmărit efectul celor două medicamente asupra următorilor parametri: dificultate de introducere a endoscopului, durere, secreție gastrică, greață, tonus piloric, regurgitație, reflux biliar, toleranța la examinare. Pregătirea cu BO s-a dovedit semnificativ superioară celei cu atropină, pentru parametri studiați, cu excepția regurgitației.

Administrarea bromurii de otiloniu poate fi benefică și în colecistopancreatografia endoscopică retrogradă. Bordas (1987) a arătat eficiența bromurii de otiloniu în pregătirea pentru papilotomia endoscopică (80 mg administrate oral cu

două ore înainte de intervenție). Bromura de otiloniu relaxează sfincterul papilar și scurtează timpul efectuării papilotomiei.

Având în vedere că aproximativ 70% din pacienți prezintă în timpul pregătirii pentru endoscopia digestivă inferioară, atunci când aceasta se face cu soluții osmotice active, greață, senzație de balonare, uneori durere abdominală, ar fi interesant de văzut dacă administrarea bromurii de otiloniu în preziua investigației ameliorează această simptomatologie. S-a observat că acuzele sunt mai frecvente și mai intense la pacienții cu colon iritabil, unde și pragul de percepție al durerii este mai scăzut. Pentru o evaluare completă ar fi util de urmărit dacă simptomele pe care le acuză bolnavul după endoscopie, datorate distensiei abdominale, s-ar ameliora după administrarea bromurii de otiloniu.

Bromura de otiloniu are efect demonstrat în tratamentul sindromului de intestin iritabil (5, 17, 18, 19).

Concluzii

Relaxarea musculaturii netede intestinale, produsă de bromura de otiloniu, duce la scăderea duratei examenului endoscopic și la creșterea fidelității acestuia, permițând o examinare mai bună a mucoasei, astfel încât sunt vizibile și leziunile mici, localizate în zone mai greu accesibile.

În dozele administrate bromura de otiloniu nu produce reacții adverse.

Rezultatele acestui studiu justifică folosirea bromurii de otiloniu în pregătirea pentru endoscopia digestivă. Aceasta determină o îmbunătățire a gradului de confort, atât pentru pacient cât și pentru endoscopist, și implică o creștere a calității actului medical.

BIBLIOGRAFIE

1. Cotton P.B., Williams C.B.: Diagnostic Upper Endoscopy, in Practical Gastrointestinal Endoscopy, Third Edition, 1991, 23-26.
2. Bell G. D.: Premedication, Preparation and Surveillance. *Endoscopy*, 2000, 32: 92-100.
3. Barawi M., Gress F.: Conscious sedation: Is there a need for improvement? *Gastrointestinal Endoscopy*, 2000, 51 (3).
4. Maggi C.A., Meli A.: Assessment of Potential Selectivity of Antispasmodics for the Various Sections of the Gastrointestinal Tract of the Rat as a Guideline for their Clinical Use. *Archives internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*, 1983, 262 (2): 221-229.
5. Baldi F., Longanesi A., Blasi A., Monello S., Cestari R., Missale G., Corazziari E., Badioli G., Marzio L., Di Felice F., Pescatori M., Anastasio G., Surrenti C., Salvadori G., Tittobello A., Passaretti S., Colonna C.V., Formica N.: Octylonium Bromide in the Treatment of the Irritable Bowel Syndrome: A Clinical - Functional Study. *Hepato-Gastroenterol.*, 1992, 39: 392-395.
6. Signorini C., Tosini S., Ballerini R., Chinol M., Mannucci C.: A study of the absorption of octylonium bromide following oral administration in man. *Drugs Exptl. Clin. Res.*, 1984, X(4), 273-276.
7. Manzini S., Maggi A., Meli A.: System and Organ-Selectivity of Smooth Muscle Relaxants In Vitro Spontaneously Contracting Preparations. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 1984, 270: 50-60.

8. **Gandia L., Lopez M.G., Villarroya M., Gilabert J.A., Cardenas A., Garcia A.G., Borges R.:** Blocking effects of otilonium on Ca²⁺ channels and secretion in rat chromaffin cells. *European Journal of Pharmacology*, 1996, 298(2): 199-205.
9. **Gandia I., Villarroya M., Lara B., Olmos V., Gilabert J.A., Lopez M.G., Martinez-Sierra R., Borges R., Garcia A.G.:** Otilonium: a potent blocker of neuronal nicotinic Ach receptors in bovine chromaffin cells. *British Journal of Pharmacology*, 1996, 117(3): 463-470.
10. **Evanghelista S., Giachetti A., Chapelain B., Neliat G., Maggi C.A.:** Receptor profile of Otilonium bromide. *Pharmacological Research*, 1998, 38(2): 111-117.
11. **Santicioli P., Zagorodnyk V., Renzetti AR., Maggi CA.:** Antimuscarinic, calcium channel blocker and tachykinin NK2 receptor antagonist actions of otilonium bromide in the circular muscle of guinea-pig colon. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 1999, 359(5): 420-427.
12. **Sutton J.A., Kilminster S.G., Mould G.P.:** The clinical pharmacology of single doses of otilonium bromide in healthy volunteers. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 1997, 52 (5): 365-369.
13. **Gomez N.A., Leon C.J., Gutierrez J.:** The Application of the Spasmolytic Agent Otilonium Bromide (Spasmomen) in the Endoscopy of the Digestive Tract: Prospective study in 63 Patients. *Acta Gastroenterologica Latinoamericana.*, 1997, 27 (3): 123-126.
14. **Marshall J.B., Patel M., Mahajan R.J., Early D.S., King P.D., Banerjee B.:** Benefit of intravenous antispasmodic (hyoscyamine sulfate) as premedication for colonoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2000, 49 (6).
15. **Seifert H.A., Gross J.B.:** A comparison of midazolam and diazepam for conscious sedation during colonoscopy in a prospective double-blind study. *Gastrointestinal Endoscopy*, 1999, 49 (6).
16. **Maggi C.A., Grimaldi G., Volterra G., Meli A.:** Octylonium Bromide: a new spasmolytic agent, devoid of atropine - like side - effects. *Drugs Exptl. Clin. Res.* , 1983, IX (3): 235-242.
17. **Baldi F., Longanesi A., Blasi A., Monello S., Cestari R., Missale G., Corazziaro E., Badiali G., Pescatori M., Anastasio G., Marzio L., Di Felice F., Surrenti C., Salvadori G., Tittobello A., Passaretti S., Colonna C.V., Formica N.:** Clinical and functional evaluation of the efficacy of otilonium bromide: a multicenter study in Italy. *Italian Journal of Gastroenterology*, 1991, 23, Suppl. 1: 60-63.
18. **Baldi F., Corinaldesi R., Ferrarini F.:** Clinical and Functional Evaluation of Octylonium Bromide in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome. *Clinical Trials Journal*, 1983, 20(2): 77-88. Castiglione F, Daniele B., Mazzaca G.: Therapeutic strategy for the irritable bowel syndrome. *Italian Journal of Gastroenterology*, 1991, 23, Suppl.1: 53-55.
19. **Narducci F., Bassotti G., Granata M.T., Pelli M.A., Gaburri M., Palumbo R., Morelli A.:** Colonic Motility and Gastric Emptying in Patients with Irritable Bowel Syndrome. Effect of Pretreatment with Octylonium Bromide. *Digestive Diseases and Sciences*. 1986, 31 (3): 241-246.